Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen
Direktor: Professor Dr. F. Heim

Vergleichende „in vitro-" und „in vivo-" Untersuchungen über die Hemmung der Aminoxydase durch 1-Isonicotinoyl-2-isopropylhydrazin (Iproniazid) und seine Spaltstücke Isonicotinsäure, Isopropylhydrazin und Isopropylamin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
KARL DIEMER
aus Aachen

1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. F. Heim
Referent: Professor Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Juli 1960

Med. exp. 3: 249—251 (1960)

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. F. Heim)

Über quantitative Wirkungsunterschiede zwischen 1-Isonicotinoyl-2-isopropylhydrazin (Iproniazid) und Isopropylhydrazin auf die Monoaminoxydase

Von F. HEIM und K. DIEMER

In vorliegender Arbeit wurde das Verhältnis der Monoaminoxydase hemmenden Wirkung des 1-Isonicotinoyl-2-isopropylhydrazin (Iproniazid) und Isopropylhydrazin in vitro und in vivo miteinander verglichen, indem in der ersten Versuchsreihe die beiden Hemmstoffe direkt zu Leber- und Nierenhomogenaten von Meerschweinchen zugesetzt wurden. In der zweiten Versuchsreihe haben wir beide Verbindungen Meerschweinchen intraperitoneal zugeführt. Vier Stunden später wurden die Tiere getötet und die Monoaminoxydaseaktivität in den aus Nieren und Lebern bereiteten Homogenaten bestimmt. Da sich beide Verbindungen nur durch den Isonicotinsäurerest chemisch voneinander unterscheiden, können die Versuche einen Hinweis darauf geben, welche Bedeutung dem Isonicotinsäureanteil im Iproniazidmolekül für die Resorption und die Aufnahme in die Organzellen zukommt. Von *Davison* wurde bereits nachgewiesen, daß Isopropylhydrazin eine stärkere Hemmwirkung auf die Monoaminoxydase der Lebermitochondrien von weißen Ratten ausübt, als Iproniazid.

Methodik

Bestimmung der Monoaminoxydaseaktivität in der Warburg-Apparatur durch Messung des bei der oxydativen Desaminierung von Tyramin verbrauchten Sauerstoffs. Der Ansatz besteht aus: 1,8 ml eines Leber- bzw. Nierenhomogenats (Verhältnis der Organmenge zur Phosphatpufferlösung pH = 7,2 wie 1 : 10) + 0,5 ml Phosphatpuffer im Leerversuch bzw. 0,5 ml Phosphatpuffer mit der darin gelösten zu untersuchenden Substanz + 0,1 ml 2%ige KCN-Lösung + 0,5 ml Substratlösung (100 mg Tyraminhydrochlorid in 12,5 ml Phosphatpuffer). Der Einsatz der Warburg-Kölbchen enthält 0,1 ml 10%ige KOH-Lösung. Die Zugabe der Hemmstoffe zu den Homogenaten erfolgt 30 Minuten, die der Substratlösung unmittelbar vor Beginn der Messung. Bei den in vivo-Versuchen wurden die Hemmstoffe intraperitoneal injiziert, 4 Stunden später

Eingegangen: 26. September 1960.

nach Tötung der Tiere Nieren und Leber entfernt und zu Homogenaten aufgearbeitet. Die Aminoxydaseaktivität wurde in der gleichen Weise wie oben beschrieben bestimmt.

Versuchsergebnisse

In vitro-Versuche. Die Monoaminoxydase in Leber- und Nierenhomogenaten wird zu 50% durch 7×10^{-6} mM/l Isopropylhydrazin, $1{,}75 \times 10^{-4}$ mM/l Iproniazid und $1{,}75 \times 10^{-1}$ mM/l Isopropylamin gehemmt. Die Isonicotinsäure ist praktisch ohne Wirkung. Das Wirkungsverhältnis von Isopropylhydrazin zu Iproniazid beträgt 25 : 1.

In vivo-Versuche. Eine etwa 50%ige Hemmung der Nieren-Monoaminoxydase wird durch die intraperitoneale Injektion von 0,005 mM/kg Isopropylhydazin und 0,03 mM/kg Iproniazid erzielt. Die Monoaminoxydase der Leber wird durch die gleichen molaren Isopropylhydrazin- bzw. Iproniazidmengen um 85 bzw. 93% gehemmt. Das Wirkungsverhältnis von Isopropylhydrazin zu Iproniazid beträgt 6 : 1. Die in den in vivo-Versuchen beobachtete stärkere Hemmung der Monoaminoxydase der Leber im Vergleich zu der der Nieren steht in Übereinstimmung mit dem Befund von *Heß* u. Mitarb., daß nach intraperitonealer Injektion die Iproniazidkonzentration — und das gleiche scheint nach unseren Versuchen auch für das Isopropylhydrazin zu gelten — in der Leber höhere Werte als in anderen Organen erreicht.

Die Änderung des Wirkungsverhältnisses von Isopropylhydrazin/Iproniazid, das in den in vitro-Versuchen 25 : 1, bei intraperitonealer Verabreichung nur noch 6 : 1 beträgt, erlaubt zwei Möglichkeiten der Erklärung: 1. In den zwischen der intraperitonealen Injektion und der Tötung der Tiere vergangenen vier Stunden wird ein Teil des Iproniazid in das bei direktem Kontakt mit der Monoaminoxydase 25mal wirksamere Isopropylhydrazin umgewandelt. 2. Schließt man dagegen unter der Voraussetzung, daß das unveränderte Iproniazidmolekül die Monoaminoxydase hemmt, eine intermediäre Bildung von Isopropylhydrazin aus Iproniazid aus, muß man annehmen, daß die Leber- uud Nierenzellen mehr Iproniazid als Isopropylhydrazin aufnehmen. Dem Isonicotinsäureanteil im Iproniazid käme dann eine die Resorption und das Eindringungsvermögen in Leber- und Nierenzellen fördernde Funktion zu. Die eigentliche Wirkgruppe des Iproniazidmoleküls scheint das Isopropylhydrazin zu sein, das nach den Ergebnissen der in vitro-Versuche unter den drei untersuchten Struk-

turbestandteilen, Isopropylhydrazin, Isopropylamin und Isonicotinsäure, die weitaus stärkste Hemmwirkung auf die Monoaminoxydase ausübt.

Zusammenfassung

Die zur 50%igen Hemmung der MAO in Leber- und Nierenhomogenaten von Meerschweinchen benötigten mol. Konzentrationen von Isopropylhydrazin, Isonicotinoyl-isopropylhydrazin und Isopropylamin verhalten sich wie 1 : 25 : 1000. Isonicotinsäure ist unwirksam. Nach i.p. Injektion verhalten sich gleich wirksame mol. Konzentrationen von Isopropylhydrazin zu Iproniazid wie 1 : 6. Diese Wirkungszunahme des Iproniazid nach i.p. Verabreichung weist entweder eine intermediäre Umwandlung des Iproniazid in das wirksamere Isopropylhydrazin oder eine im Vergleich zum Isopropylhydrazin erhöhte Aufnahme in Leber- und Nierenzellen hin.

Summary

The necessary molecular concentrations of isopropylhydrazine, isonicotinoyl-isopropylhydrazine and isopropylamine to effect a 50% inhibition of monoamine oxydase in homogenized guinea-pig liver and kidney are 1 : 25 : 1000. Isonicotinic acid is without effect. After intra-peritoneal injection the effective molecular concentrations of isopropylhydrazine and iproniazid are 1 : 6. The increased effect of iproniazid after intra-peritoneal administration indicates either an intermediate metabolism of iproniazid into the more effective isopropylhydrazine or compared with isopropylhydrazine an increased assimilation in the liver and kidney cells.

Résumé

Les concentrations moléculaires d'isopropylhydrazine, d'isonicotinoyl-isopropyl-hydrazine et d'isopropylamine nécessaires pour inhiber 50 p. 100 de la M. A. O. dans les homogénats de foie et de rein de Cobaye sont dans les rapports suivants : 1, 25, 1000.

L'acide isonicotinique est inactif. Après une injection i/p, les concentrations moléculaires également actives d'isopropylhydrazine et d'iproniazide sont dans le rapport 1, 6.

Cet accroissement de l'activité de l'iproniazide après une administration i/p met en évidence, soit une transformation intermédiaire de l'iproniazide en isopropylhydrazine plus active, soit une absorption par les cellules hépatiques et rénales, comparativement plus forte que celle de l'isopropylhydrazine.

Literatur

Davison, A. N.: The mechanism of the irreversible inhibition of rat-liver monoamine oxydase by iproniazid (marsilid). Biochem. Journ. *67:* 316-322 (1957).

Hess, S.; Weissbach, H.; Redfield, B. G. and *Udenfriend, S.:* The relationship between iproniazid metabolism and the duration of its effect on monoamine oyxdase. Journ. of Pharmacol. a. Exper. Ther. *124:* 189-193 (1958).

Adresse der Autoren: Pharmakologisches Institut der Universität, *Erlangen* (Deutschland).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0120

LEBENSLAUF

Ich, Karl Diemer, wurde am 11. 3. 1934 als zweiter Sohn des Arztes Dr. Karl Diemer und seiner Ehefrau Christine, geb. Pütz, geboren. Nach der Einschulung Ostern 1940 in Essen verhinderte aber der Krieg eine geregelte Erziehung. Auch nach der bestandenen Aufnahmeprüfung in das staatl. human. Gymnasium in Arnsberg/Sauerland 1944, konnte die Schule nur anfänglich mit großen Unterbrechungen besucht werden. Wegen der verschiedenen Lehrpläne an den einzelnen höheren Unterrichtsanstalten während der Nachkriegszeit, wechselte ich nach der Rückkehr meiner Eltern nach Essen im März 1950 auf das dortige mathem.-naturwissenschaftliche Helmhotz-Gymnasium über, an dem ich auch am 4. 3. 1955 die Reifeprüfung ablegte. Zu Anfang Mai 1955 schrieb ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen ein, bestand dort am 7. 8. 1957 das Physikum und am 29. 6. diesen Jahres das zahnärztliche Staatsexamen, nach dem ich heute mein Gesuch um Zulassung zur Promotion am Dekanat der hiesigen Medizinischen Fakultät einreichen möchte.